



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Dem Krebs einheizen! Hyperthermie in der Kleintier-Onkologie

Dressel, Susann ; Rohrer Bley, Carla

Abstract: Die Hyperthermie (Übererwärmung) gilt als eine der ältesten Behandlungsmethoden gegen Krebs. Trotz der langen Geschichte gilt sie jedoch als nicht routinemäßig angewandte Behandlungsmethode im Kampf gegen Tumorerkrankungen. Da hohe Anforderungen an die eingesetzte Technik gestellt werden, ist eine stetige Verbesserung der Hard- und Software, sowie ein besseres Verständnis für die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen unabdingbar. Dennoch gibt es einige europäische Zentren, die die Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie und/oder der Chemotherapie für ausgewählte Indikationen beim Menschen einsetzen. Jahrzehntelange Forschung hat dazu geführt, dass die Hyperthermie, als multimodale Therapie, sowohl gegen Primärtumoren, Rezidiven als auch metastatischen Krebs eingesetzt werden kann und zunächst experimentell auch Einzug in die Veterinärmedizin gehalten hat.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-129760>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Dressel, Susann; Rohrer Bley, Carla (2016). Dem Krebs einheizen! Hyperthermie in der Kleintier-Onkologie. *hundkatzeperd*, 06(16):28-31.

Dem Krebs einheizen!

Hyperthermie in der Kleintier-Onkologie

Dr. med. vet. Susann Dressel, Prof. Dr. med. vet. Carla Rohrer Bley

Radio-Onkologie, Vetsuisse Fakultät Universität Zürich

Die Hyperthermie (Übererwärmung) gilt als eine der ältesten Behandlungsmethoden gegen Krebs. Trotz der langen Geschichte gilt sie jedoch als nicht routinemäßig angewandte Behandlungsmethode im Kampf gegen Tumorerkrankungen. Da hohe Anforderungen an die eingesetzte Technik gestellt werden, ist eine stetige Verbesserung der Hard- und Software, sowie ein besseres Verständnis für die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen unabdingbar. Dennoch gibt es einige europäische Zentren, die die Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie und/oder der Chemotherapie für ausgewählte Indikationen beim Menschen einsetzen. Jahrzehntelange Forschung hat dazu geführt, dass die Hyperthermie, als multimodale Therapie, sowohl gegen Primärtumoren, Rezidiven als auch metastatischen Krebs eingesetzt werden kann und zunächst experimentell auch Einzug in die Veterinärmedizin gehalten hat.

Grundlagen der Hyperthermie

Der Begriff Hyperthermie stammt aus dem Griechischen und bedeutet Übererwärmung. Bei der Behandlung mit Wärme wird tumoröses Gewebe auf ein höheres Temperaturniveau ($> 41\text{--}45^\circ\text{C}$) gebracht und in Kombination mit Standardbehandlungen, wie der Strahlentherapie, verwendet.

Die Hypothese, dass der therapeutische Effekt von Strahlen- und Chemotherapie in Kombination mit der Hyperthermie deutlich gesteigert werden kann, konnte für verschiedene Tumorarten beim Menschen, aber auch Hunden und Katzen gezeigt werden. Dabei scheint die Wirkung der Hyperthermie von der Temperatur und der Behandlungsdauer abhängig zu sein. Bei der Übererwärmung sind zwei Wirkungsbereiche zu unterscheiden: hohe (zytotoxische) Temperaturen von $\geq 43^\circ\text{C}$ im Tumor führen zu Schädigungen des Endothels und somit zu einer reduzierten Perfusion. Das ohnehin verarmte Mikromilieu des Tumors wird da-

durch noch hypoxischer, saurer und begünstigt den direkten Zelltod mittels Hitze (hyperthermische Zytotoxizität).

Werden im Tumor nur moderate Temperaturen von $\leq 42^\circ\text{C}$ appliziert, führt dies wiederum zu einer Steigerung der Perfusion und resultierend zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung. In diesem Temperaturbereich werden die Tumorzellen zwar nicht direkt abgetötet, jedoch sensibilisiert für die weitere Behandlung mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie, die Sauerstoff für ihre eigene Wirksamkeit benötigen (hyperthermische Radiosensibilisierung). Die Hyperthermie scheint für gewisse Indikationen ein sehr potenter Radiosensitizer zu sein und die Wirksamkeit der Kombinationstherapie selektiv, d.h. ohne zusätzliche Nebenwirkung, zu steigern.

Auf molekularer Ebene führt die Übererwärmung zur Expression von sogenannten Hitzeschockproteinen. Dabei handelt es sich um „Stressproteine“, die eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Protein-Homöo-

stase- und des Transportes spielen. Neben diesem Effekt werden die Hitzeschockproteine auch mit einer starken Aktivierung des Immunsystems in Verbindung gebracht. Dabei werden die Eiweißmoleküle auf der Oberfläche der Tumorzellen ausgebildet und aktivieren die Zellen des Immunsystems. Dies führt wiederum zu einer gesteigerten Tumorzellzerstörung durch das körpereigene Immunsystem, das ebenfalls sehr selektiv ist.

Auf der anderen Seite sind Hitzeschockproteine bei der Entstehung der Thermotoleranz beteiligt, d.h. einer vorübergehenden Resistenz von Zellen gegenüber Hitze nach einer vorangegangenen Wärmeeinwirkung. Die Thermotoleranz tritt einige Stunden nach der Hitzebehandlung auf und dauert ca. drei bis fünf Tage an. Während dieser Zeit sind die Zellen resistent gegenüber Hitze und anderen Stressstimuli. Aus diesem Grund wird die Hyperthermiebehandlung meist auf ein- bis zweimal pro Woche limitiert.

Indikationen einer Hyperthermiebehandlung

Beim Menschen wird die Hyperthermie grundsätzlich bei Tumoren zum Einsatz gebracht, die ungenügend auf eine alleinige Strahlentherapie ansprechen, z.B. bei malignen Melanomen oder Rezidiven, bei denen ohne Hyperthermie eine zweite Bestrahlung meist nicht möglich ist. Typische Indikationen für die lokale Oberflächenhyperthermie sind Brustwandrezidive des Mammakarzinoms, wiederkehrende Tumoren im Kopf- und Halsbereich oder auch Weichteilsarkome. Bei tief im Körper gelegenen Tumoren beispielsweise im Beckenbereich, also bei Dickdarm-, Gebärmutterhals-, Prostata- und Harnblasenkrebs, kann die Tiefenhyperthermie in ausgewählten Institutionen bereits routinemäßig beim Menschen angewandt werden. Auch wenn nicht immer eine Heilung möglich ist, so verbessert die Hyperthermie die Lebensqualität von vielen Patienten.

Beim Tierpatienten werden oberflächliche Tumoren, vor allem große Weichteilsarkome im Kopf-, Hals- und Gliedmaßenbereich, Injektions-assoziierte Fibrosarkome bei der Katze und maligne Melanome in der Haut, Subkutis oder Maulhöhle mit Hyperthermie behandelt.

In der Tiermedizin sind konventionelle Chirurgie oder Strahlentherapie alleine oftmals nicht ausreichend für eine lokale Kontrolle des Tumorwachstums. Sie zeigen ein ausgeprägtes aggressives und lokal invasives Wachstum und müssen mit großen Sicherheitsrändern in alle Richtungen chirurgisch entfernt werden, um ein Rezidivieren zu vermeiden. Mit Berücksichtigung der anatomischen Lage und der Größe des Tumors ist es oft schwierig, ausreichend weite Schnittränder im gesunden Gewebe zu erzielen. Besonders bei großvolumigen Tumoren ist oftmals nur eine knappe – oder gar keine – Entfernung möglich. Auch bei operierbaren Tumoren, bei denen die chirurgische Resektion zu einem kosmetisch nicht akzeptablen Ergebnis führen würde (z.B. Amputation einer Gliedmaße), kann eine kombinierte Therapie eingesetzt werden.

Experimentelle Behandlung mit neuem Applikator

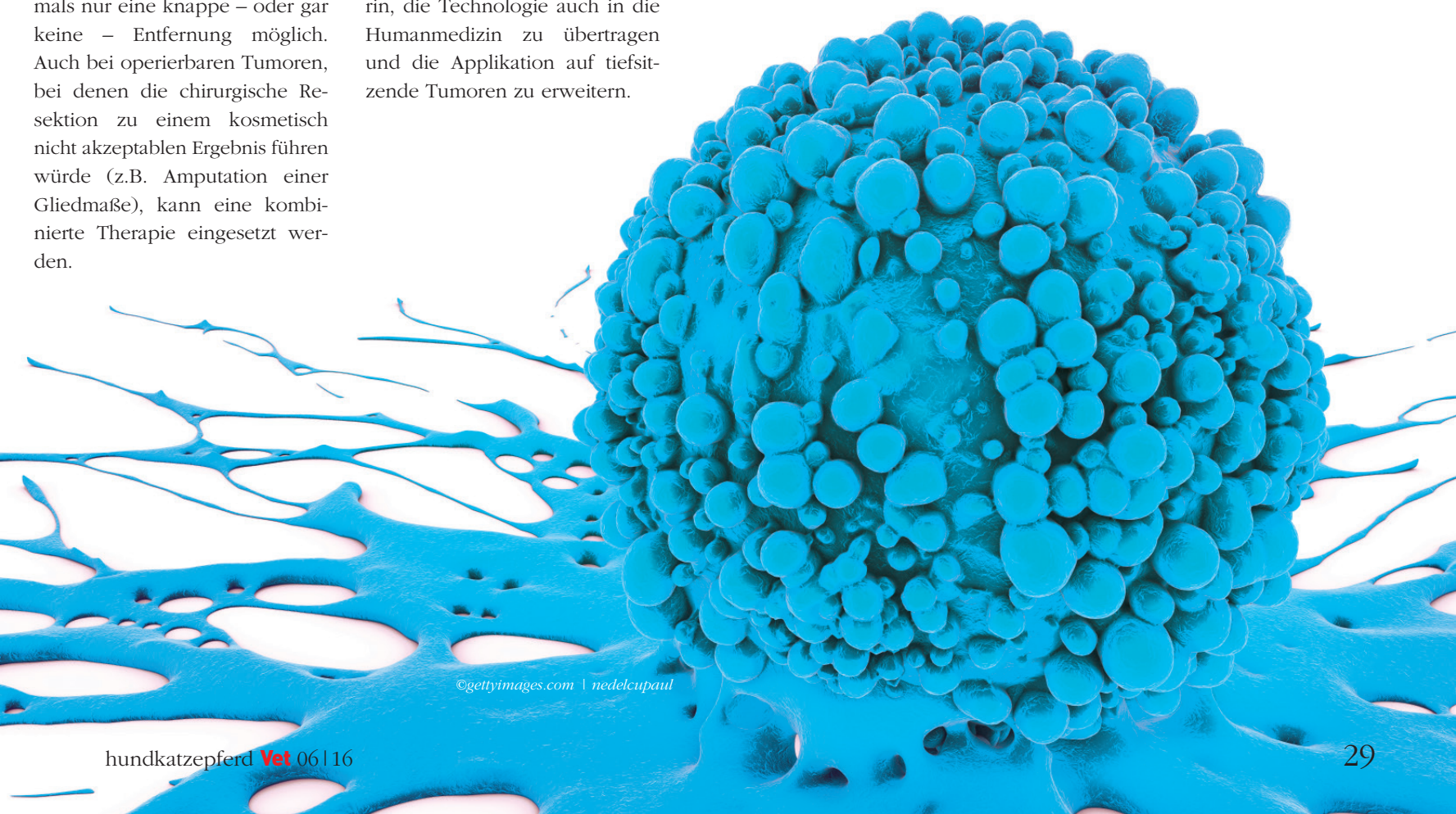
Derzeit wird an der Vetsuisse-Fakultät Zürich im Rahmen eines Forschungsprojektes die Hyperthermie in Kombination mit der Strahlentherapie angeboten und steht in enger Zusammenarbeit mit den Kollegen der Humanmedizin. Dabei wird ein neu entwickelter Applikator mit fortschrittlicher Technologie und innovativer Planungssoftware an tierischen Patienten (Hund und Katze) getestet. Der Forschungsschwerpunkt liegt vor allem darin, zu überprüfen, ob die angewandte Behandlung der geplanten Vorhersage entspricht, um eine effektive und sichere Behandlung zu gewährleisten. Nach einer erfolgreichen Testphase für die Behandlung von oberflächlich lokalisierten Tumoren bei Tieren liegt das Ziel darin, die Technologie auch in die Humanmedizin zu übertragen und die Applikation auf tiefsitzende Tumoren zu erweitern.

Therapieplanung und Ablauf der Therapie

Zu der Therapievorbereitung gehört zunächst die Abklärung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Tieres, um vor allem auch dessen Narkosefähigkeit beurteilen zu können. Eine histologische Untersuchung des Tumors gibt Aufschluss über das biologische Verhalten der Erkrankung und mittels Stadieneinteilung (Staging) kann die Ausdehnung der Erkrankung abgeschätzt werden.

Der eigentlichen Therapie, mit dem zu testenden neuen Applikator, geht ein umfassender Planungsprozess voraus, welcher individuell für jedes Tier vorbereitet wird und bei dem ein interdisziplinäres Team aus Tierärzten, Physikern und Ingenieuren beteiligt ist. Mittels Computer-

tomographie werden sowohl für die Strahlentherapie als auch für die Hyperthermie dreidimensionale Behandlungspläne erstellt. Diese gewährleisten bei der Strahlentherapieplanung eine optimale Dosisverteilung. Dabei sollte das Tumorumfassen eine homogene hohe Dosis erhalten und das gesunde Gewebe möglichst geschont werden, um die Nebenwirkungen beider Modalitäten so gering wie möglich zu halten. Bei der Hyperthermieplanung liegt das Hauptaugenmerk auf dem Unterschied zwischen den einzelnen Geweben (z.B. Fett, Muskulatur, Knochen), da jedes Gewebe eine spezifische Wärmeleitfähigkeit bzw. Wärmeübertragungsrate besitzt. Anhand dieser Daten kann die Energie- und Wärmeverteilung im Tumor und dem gesunden Gewebe berechnet werden, um letztendlich den Wärmetransfer zu kalkulie-



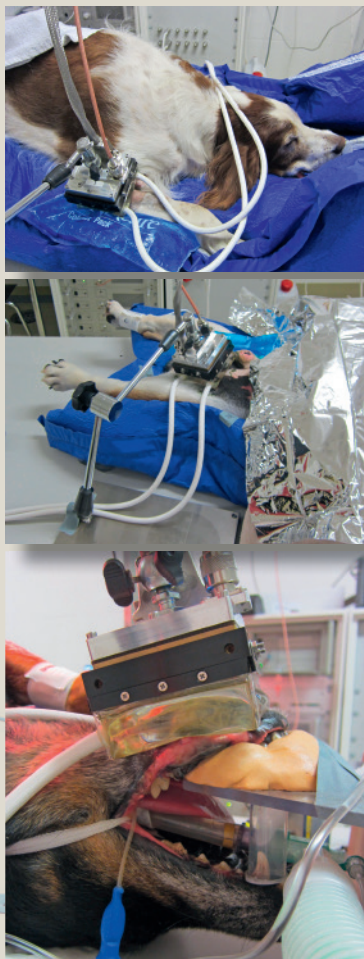


Abb. 1 a, b, c Patientenpositionierung während der Hyperthermiebehandlung. Die individuellen Positionierungshilfen bestehen aus einem Kissen und bei Behandlung im Kopfbereich zusätzlich aus einem Beißblock und dienen der Reproduzierbarkeit der Patientenlagerung.



Abb. 2 a, b, c, d Ablauf der Transponderplatzierung: nachdem zunächst ein kleiner Hautschnitt gemacht wird (a), kann anschließend mit einer Injektionskanüle der Transponder in den Tumor implantiert werden (b); danach wird die Haut mit einem Einzelheft verschlossen (c) und die Temperatur kann mit einem Auslesegerät abgelesen werden (d).



Abb. 3 a, b Simulation der Hyperthermieplanung an einer Katze mit einem (a) bzw. drei Applikatoren (b)

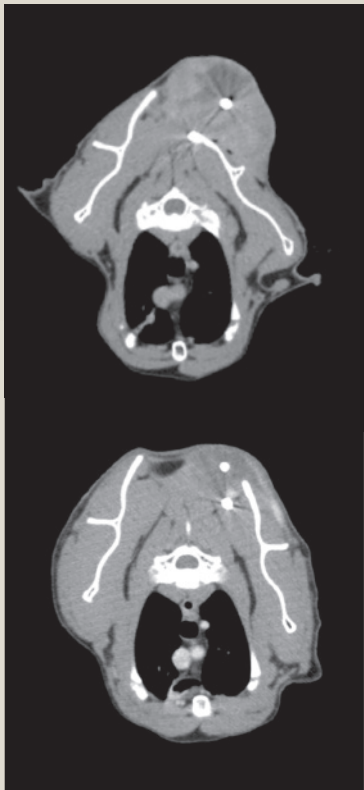


Abb. 4 a, b, c Transversalschnitt zweier Computertomographien vom Thorax einer Europäisch-Kurzhaar Katze mit interscapular lokalisierten Fibrosarkom; vor (links bzw. b) - und 5 Monate (rechts bzw. c) nach Behandlung mit Hyperthermie und Strahlentherapie

ren. Das Erstellen der Therapiepläne nimmt dabei mehrere Tage in Anspruch, da diese von verschiedenen Experten geplant und überwacht werden müssen. Für die Behandlung ist eine exakte Positionierung des Patienten von großer Bedeutung. Diese wird mit Hilfe von individuell angefertigten Positionierungshilfen (Beißblock, Vakuumkissen) ermöglicht und bedingt ein absolutes Stillliegen des Tieres, um eine reproduzierbare Lagerung bei den nachfolgenden Sitzungen zu gewähren. Die Behandlungen werden in einer kurzen Vollnarkose durchgeführt. (Abb. 1 a, b, c) Eine Überwachung der Temperaturen im Tumorgewebe kann mittels kleiner Temperaturtransponder erfolgen. Diese werden CT-geführt und unter Vollnarkose in den Tumor minimal invasiv implantiert und können nach der Behandlung im Tumor verbleiben. In Abhängigkeit von der Größe der Neoplasie werden ein bis drei Transponder in verschiedene Areale des Tumors injiziert. (Abb. 2 a, b, c, d) Für die Hyperthermiebehandlung an sich wird ein sogenannter Applikator benötigt, welcher aus zwei Hauptkomponenten, den Antennen und dem Wasserbolus, besteht. Je nach Größe des Tumors können ein bis mehrere Applikatoren zur Behandlung verwendet werden. Der Applikator wird gemäß der vorangegangenen Planung auf den lokalisierten Tumor platziert. (Abb. 3 a, b) Die Antenne dient der Erzeugung von elektromagnetischen Wellen, die mittels Wasser an den Patienten angekoppelt werden und Wärme erzeugen. Dabei sollte zwischen dem Tumor und dem Wasserbolus möglichst keine Luft gelangen, da sonst die Übertragung gestört wird. Der Wasserbolus ist ebenfalls erwärm- bzw. kühlbar und dient der Regulierung der Hauttemperatur. Die Leistung wird stetig erhöht, bis die gewünschten Temperaturen von 41–43 °C im



Susann Dressel studierte Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen und machte 2014 ihren Abschluss. Im selben Jahr begann sie ihre Tätigkeit als Doktorandin und Assistenzärztin in der Abteilung für Radio-Onkologie der Vetsuisse-Fakultät Zürich. Ihre Dissertation beschäftigt sich mit der Expression von Hitzeschockproteinen bei Hunden und Katzen unter Thermoradiotherapie.

Carla Rohrer Bley studierte und promovierte an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern. Nach einer 3-jährigen Fachausbildung in veterinärmedizinischer Strahlentherapie an der Vetsuisse-Fakultät Zürich schloss sie diese mit dem Diplom und Titel „Diplomate of the American College of Veterinary Radiology (Radiation Oncology)“ ab. Seit 2007 ist sie leitende Ärztin der Abteilung für Radio-Onkologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich. Sie hat im Frühling 2012 habilitiert und ist seit Sommer 2015 Professorin für Radio-Onkologie an der Universität Zürich.

Tumor erreicht werden. Erst dann beginnt die therapeutische Zeit, die bei jeder Sitzung 45 Minuten dauert.

In regelmäßigen Zeitabständen werden die Temperaturen im Tumor ausgelesen, um eine toxische Überhitzung und somit Gewebsschädigungen zu vermeiden. Im Anschluss werden die Patienten direkt zur Bestrahlung gebracht. Da es sich um eine experimentelle Behandlung handelt, bei der Patienten eingeschlossen werden für die keine heilende Primärbehandlung existiert, werden bei uns Patienten mit einer palliativen (= lindernden) Zielsetzung behandelt (Abb. 4 a, b, c).

Die Tiere werden insgesamt zweimal wöchentlich mit insgesamt fünf Sitzungen bestrahlt. Die Hyperthermie wird einmal wöchentlich vor der Strahlentherapie in drei Sitzungen verabreicht. Die Behandlungssitzungen können ambulant durchgeführt werden und dauern

take home

Hyperthermie ist ein Therapieverfahren, bei dem das tumoröse Gewebe auf therapeutische Temperaturen von 41–43°C erwärmt und anschließend bestrahlt wird. In Kombination haben Strahlentherapie und Hyperthermie für gewisse Indikationen synergistische Effekte und ermöglichen eine längerfristige lokale Tumorkontrolle. Behandelt werden oberflächliche, vor allem große Tumoren (primäre Tumoren oder Rezidive), die lokal invasiv wachsen und nicht operabel sind.

etwa drei Stunden, dies schließt die Narkosevorbereitung, die Hyperthermie, die Strahlentherapie sowie die Aufwachphase mit ein. In den meisten Fällen verläuft die Hyperthermiebehandlung ohne wesentliche Nebenwirkungen, seltener kann es zu Rötungen, leichten Schwellungen der Haut oder Schmerzen kommen. Die Hyperthermiebehandlung liefert eine individuell auf das Tier zugeschnittene, flexible und sichere Behandlungsmöglichkeit von onkologischen Patienten, bei der bisher erstaunliche Therapieansprachen verzeichnet werden konnten.

→ sdressel@vetclinics.uzh.ch

Danksagung

Wir bedanken uns für die Zusammenarbeit mit dem Kantonsspital Aarau und der IT'IS Foundation Zürich. Die Arbeit wird von der Marie-Louise von Muralt-Stiftung für Kleintiere gefördert.

BACK to INSTINCT

NEUHEIT
erhältlich
ab Oktober!

Aktiv-Teppich

- ✓ Ausleben des Jagdinstinkts
- ✓ fördert den Geruchssinn
- ✓ stressabbauend durch Beschäftigung
- ✓ aus 100% Naturmaterial
- ✓ in einer Schale mit stylischer Optik

Relax-Wiese

- ✓ ein Stück Natur für Deinen Stubentiger
- ✓ 100% feinste getrocknete Naturwiese
- ✓ zum Kuscheln und Entspannen
- ✓ natürlich auch als Katzensgras geeignet
- ✓ in einer Schale mit stylischer Optik

AUCH FÜR KLEINE HUNDE!

JR FARM Heimtiernahrung
86684 Pessenburgheim
www.JR-FARM.de